

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 06135935
 PUBLICATION DATE : 17-05-94

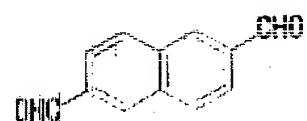
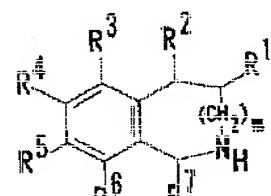
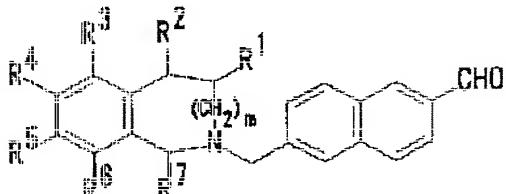
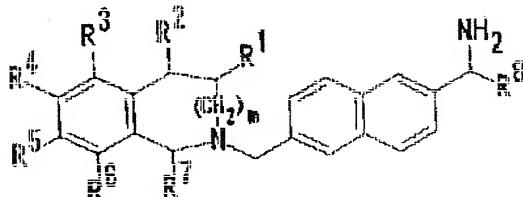
APPLICATION DATE : 24-10-92
 APPLICATION NUMBER : 04309399

APPLICANT : FUJI KAGAKU KOGYO KK;

INVENTOR : ENDO TAKESHI;

INT.CL. : C07D217/04 A61K 31/47 A61K 31/55
 C07D217/16 C07D223/16
 C07D491/056

TITLE : NEW NAPHTHALENE DERIVATIVE
 AND ITS INTERMEDIATE



ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a new naphthalene derivative having excellent antitumor activity.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R^1 is H or alkyl; R^2 is H; R^3 to R^6 are H, OH or alkoxy; R^7 is H, straight-chain- or branched-chain-containing lower alkyl or hydroxyalkyl; R^8 is hydroxyalkyl, alkoxy carbonyl or CN; R^4 and R^5 are bonded to form $O-CH_2-O$; (m) is 0 or 1) such as 2-amino(cyano)methyl-6[(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-methylisoquinolin-2-yl) methyl]naphthalene. The compound of formula I wherein R^8 is CN is obtained by dissolving concentrated ammonia water, potassium cyanide and ammonium chloride in a polar solvent such as water and reacting the solution with a compound of formula II in a THF solution. The compound of formula II is obtained by reacting a compound of formula III with a compound of formula IV in an acetic acid-THF mixed solvent in the presence of sodium boron cyanohydride.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-135935

(43)公開日 平成6年(1994)5月17日

(51) Int.Cl.⁶
C 07 D 217/04
A 61 K 31/47
31/55
C 07 D 217/16
223/16

識別記号 広内整理番号
ADU 9360-4C
9360-4C
B

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数5(全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-309399

(22)出願日 平成4年(1992)10月24日

(71)出願人 390011877

富士化学工業株式会社
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地

(72)発明者 川合 信次

富山県中新川郡上市町広野975番地

(72)発明者 真田 邦雄

富山県富山市町村1丁目-116番地

(72)発明者 稲木 吉孝

富山県滑川市稻泉1122番地

(72)発明者 遠藤 武

富山県中新川郡上市町広野1778-5番地

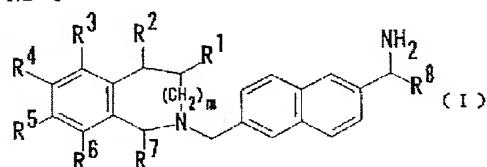
(54)【発明の名称】 新規なナフタレン誘導体およびその中間体

(57)【要約】

【目的】 優れた抗腫瘍活性を有する新規なナフタレン誘導体及びその製造に用いられる重要な中間体を提供する。

【構成】 一般式

【化1】

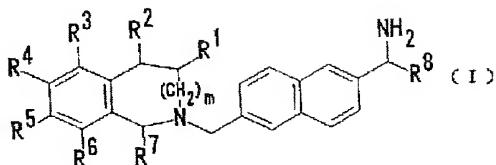


(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R²は、水素原子、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、水酸基又はアルコキシ基、R⁷は水素原子又は直鎖あるいは分岐鎖を有する低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、R⁸はヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基又は二トリル基、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)で表される化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R²は、水素原子、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、水酸基又はアルコキシ基、R⁷は水素原子又は直鎖あるいは分岐鎖を有する低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、R⁸はヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基又はニトリル基、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)で表される化合物。

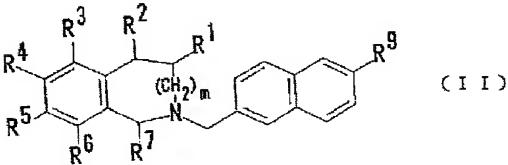
【請求項2】R⁸がヒドロキシメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】R⁸がエトキシカルボニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R⁸がニトリル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】一般式

【化2】



(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R²は水素原子、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、水酸基又はアルコキシ基、R⁷は水素原子又は直鎖あるいは分岐鎖を有する低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、R⁹はヒドロキシアルキル基又はホルミル基を表し、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗腫瘍効果を有する新規なナフタレン誘導体及び当該誘導体製造のための中間体及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来各種抗腫瘍剤が提供されているが未だ満足し得るものはない。

【0003】

【発明の目的】本発明は、抗腫瘍効果を有する新規なナフタレン誘導体を提供することを目的とする。さらに本

10

20

30

40

50

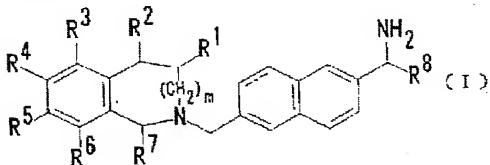
発明は、その化合物を製造するための有用、かつ、そのもの自体抗腫瘍効果を有する中間体を提供することも目的とする。

【0004】

【発明の開示】本発明者らは、上記問題点を解決するため銳意研究した結果、本発明の一般式

【0005】

【化3】



【0006】(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R²は、水素原子、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、水酸基又はアルコキシ基、R⁷は水素原子又は直鎖あるいは分岐鎖を有する低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、R⁸はヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基又はニトリル基、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)で表される新規なナフタレン誘導体が優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。

【0007】アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等、又、分岐鎖を有するアルキル基としてはイソプロピル基、イソブチル基、1-メチルブチル基などを挙げることができる。

【0008】アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などを挙げることができる。

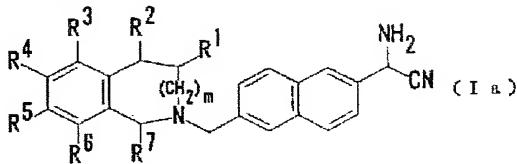
【0009】ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等を挙げることができる。

【0010】アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0011】本発明の一般式(Ⅰ)で表される化合物中、置換基R⁸がニトリル基である一般式

【0012】

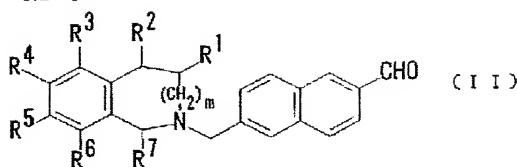
【化4】



【0013】(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は上記に同じ、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)で表される化合物は、一般式

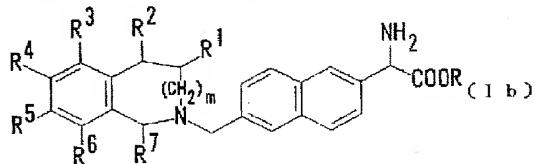
【0014】

【化5】



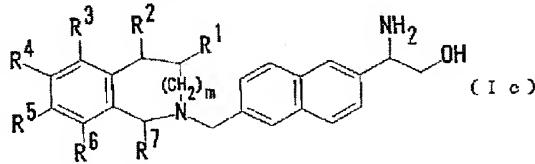
【0015】(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、は上記に同じ、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)

【0016】で表される化合物をテトラヒドロフラン(THF)溶液中、濃アンモニア水、シアノ化カリウム*



【0021】(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、は上記に同じ、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)

【0022】で表される化合物は、上記一般式(I a)で表される化合物を常法により、溶液中、例えばメタノ※



【0025】(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、は上記に同じ、また、R⁴とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)

【0026】で表される化合物は、前記化合物(I b)をテトロヒドロフラン、ジオキサン、エーテル等の溶媒中で水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより得ることができる。

【0027】本発明の一般式(I c)で表される化合物は、一般式(I I)で表される化合物から、(I a)、(I b)等の各中間体を特に分離精製することなく製造することもできる。

【0028】一般式(I)で表される化合物でm=1の化合物は、一般式(I I)で表される化合物でm=1の化合物を出発原料として用いる以外は、上記と同様の条件下で反応させ、処理することにより得ることができる。

【0029】また、本発明の一般式(I c)で表される

*又はシアノ化ナトリウム及び塩化アンモニウムを水などの極性溶媒に溶解して加え、反応させることにより得ることができる。

【0017】上記反応は密封容器中で行う方が好ましい。反応時間については、原料の種類、反応温度、塩基物質の種類、溶媒の種類その他の条件により異なるが、通常は、数時間から~約48時間である。

【0018】反応温度については、原料の種類、塩基物質の種類、溶媒の種類その他の条件により異なるが、好ましくは40~60℃である。

【0019】一般式(I)でR⁸がアルコキシカルボニル基である一般式

【0020】

【化6】

※一ル、エタノール等のアルコール中で塩化水素等の酸の存在下反応させることにより得られる。

【0023】一般式(I)で表される化合物でR⁸がヒドロキシアルキル基である一般式

【0024】

【化7】

化合物で、R⁴、R⁵が水酸基である化合物は、一般式(I I)でR⁴、R⁵がジメトキシ基の化合物を出発原料とし、一般式(I)で表される化合物を得た後、常法に従って、例えば47%臭化水素水に溶解し、80~100℃で数10分から数時間加温することにより除去することができる。

【0030】本発明により得られた一般式(I)で表される化合物として例えば、一般式(I a)で表される化合物としては、2-アミノ(シアノ)メチル-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフトレン、2-アミノ(シアノ)メチル-6-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-7,8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチル]ナフトレン等を挙げることができる。

【0031】本発明の一般式(I b)で表される化合物としては、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメ

トキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼピン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 3-ジオキソロ[4, 5-g]イソキノリン-6-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン等を挙げることができる。

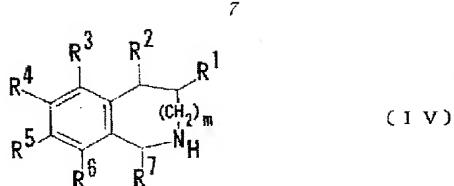
【0032】本発明の一般式(Ic)で表される化合物としては、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼピン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-

ドロイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-[(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 3-ジオキソロ[4, 5-g]イソキノリン-6-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル) メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロビル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジヒドロキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン等を挙げることができる

【0033】本発明の一般式(Ia)で表される化合物の製造に用いられる前記一般式(Ii)で表される化合物も新規化合物であり、以下の製法により製造することができる。すなわち、一般式(Ii)で表される化合物は、先ず一般式

【0034】

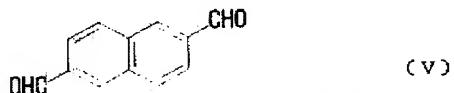
【化8】



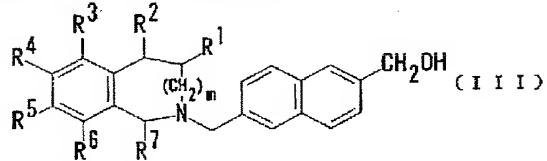
【0035】(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R²は水素原子、R³は水素原子又はアルコキシ基、R⁴は水素原子又はアルコキシ基、R⁵は水素原子又はアルコキシ基、R⁶は水素原子又はアルコキシ基、R⁷は水素原子、直鎖あるいは分岐鎖を有する低級アルキル基、ω-ヒドロキシアルキル基を表す。)で表される化合物と一般式

【0036】

【化9】



【0037】で表される化合物を、酢酸-THF混合溶*20



【0042】(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R²は水素原子、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、水酸基又はアルコキシ基、R⁷は水素原子又は直鎖あるいは分岐鎖を有する低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、また、R¹とR⁵は一緒になって-O-CH₂-O-基を表し、mは0又は1の数を表す。)

【0043】で表される化合物をクロロホルム等の溶媒中で二酸化マンガン等を用いて、必要ならば加熱還流し、酸化することによっても得ることができる。

【0044】本発明の一般式(I I)で表される化合物としては、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テ

30 トライドロ-5, 6-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル]メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソブチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン等を挙げることができる。

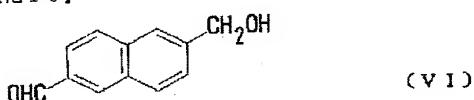
【0045】本発明の一般式(I I I)で表される化合物としては、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン、6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチ

*媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)の存在下、数分から5時間反応させることにより得られる。一般式(I V)で表される化合物は公知又は公知の方法に準拠して容易に得ることができる。

【0038】また、一般式(I I)で表される化合物は、以下の方法によつても製造することができる。即ち、上記一般式(I V)で表される化合物と一般式

【0039】

【化10】



【0040】で表される化合物を、酢酸-THF混合溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)の存在下、数分から5時間反応させ、次いで得られた一般式

【0041】

【化11】

ル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6, 7 - トリメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - 7 - ジクロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 8 - ジメトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7, 8 - トリメトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシメチル - 6, 7 - ジメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - イソプロピル - 6, 7 - ジメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン、等を挙げることができる。

【0046】本発明に係る上記一般式(I)及び(I')で表される新規化合物は優れた抗腫瘍効果を示した。

【0047】次に実施例を挙げて本発明の方法を具体的に説明する。

【実施例】

【0048】(実施例1) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチルイソキノリン 5.00 g、2 - ホルミル - 6 - ヒドロキシメチルナフタレン 3.52 g 及び酢酸 6.20 g を THF 2.5 ml に溶解し、この溶液に攪拌下シアノ水素化ホウ素ナトリウム 2.40 g を加えて 3 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え中和し、ベンゼン 2.00 ml で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン 4.50 g を得た(収率 49.5%)。

H-NMR (CD₃OD) : 1. 35 (d, 3H, J = 6.6 Hz) 2. 35 - 3. 2 (m, 4H), 3. 72 (s, 3H), 3. 75 (s, 3H), 4. 74 (s, 2H), 6. 57 (s, 1H), 6. 61 (s, 1H), 7. 3 - 7. 9 (m, 6H)

【0049】(実施例2) 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - ジメトキシ - 1 - メチル - 2 - ベンズアゼピン 1.80 g、2 - ホルミル - 6 - ヒドロキシメチルナフタレン 1.51 g 及び酢酸 2.44 g を THF 5.0 ml に溶解し、攪拌下シアノ水素化ホウ素ナトリウム 1.0 g を加え、17 時間放置した。次いでこの反応液にクロロホルム 1.00 ml 及び炭酸カリウム水溶液 1.00 ml を加え抽出した。有機層を乾燥(無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、6 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - ジメトキシ - 1 - メチル - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン 7.30 mg を得た(収率 22.9%)。

H-NMR (CD₃OD) : 1. 51 (d, 3H), 3. 71 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 4. 73 (s, 2H), 6. 59 (s, 1H), 6. 76 (s, 1H), 7. 3 - 8. 0 (m, 6H)

【0050】(実施例3～13) 実施例1の製法で、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチルイソキノリンを適量な 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体にする以外は同様にして以下の実施例3～13の化合物を得た。

【0051】(実施例3) 6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 2. 6 - 3. 0 (m, 4H), 3. 59 (s, 2H), 3. 74 (s, 3H), 3. 80 (s, 2H), 4. 72 (s, 2H), 6. 55 - 7. 0 (m, 3H), 7. 35 - 7. 65 (m, 2H), 7. 65 - 7. 95 (m, 4H)

【0052】(実施例4) 6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 2. 77 (bs, 4H), 3. 54 (s, 2H), 3. 70 (s, 3H), 3. 75 (s, 3H), 3. 79 (s, 2H), 4. 85 (s, 2H), 6. 52 (s, 1H), 6. 65 (s, 1H), 7. 35 - 7. 65 (m, 2H), 7. 7 - 8. 0 (m, 4H)

【0053】(実施例5) 6 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6, 7 - トリメトキシイソキノリン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CDC₁₃: CD₃OD = 1:3) : 2. 72 (bs, 4H), 3. 53 (s, 2H), 3. 72

11

(s, 3H), 3. 78 (s, 3H), 3. 81 (s, 3H), 4. 76 (s, 2H), 6. 35 (s, 1H), 7. 3-7. 6 (m, 2H), 7. 6-7. 9 (m, 4H)

【0054】(実施例6) 6-[(6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン,
H-NMR: (CD₃OD) : 2. 6-2. 9 (m, 4H), 3. 55 (s, 2H), 3. 79 (s, 3H), 4. 75 (s, 2H), 7. 08 (s, 1H), 7. 20 (s, 1H), 7. 35-7. 6 (m, 2H), 7. 65-7. 95 (m, 4H)

【0055】(実施例7) 6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 1. 19 (d, 3H, J=5. 9Hz), 2. 35-3. 15 (m, 3H), 3. 75 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 4. 74 (s, 2H), 6. 58 (d, 1H, J=8. 6Hz), 6. 75 (d, 1H, J=8. 6Hz), 7. 35-7. 60 (m, 2H), 7. 65-7. 95 (m, 4H)

【0056】(実施例8) 6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 1. 31 (d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 3-3. 2 (m, 4H), 3. 68 (s, 3H), 4. 73 (s, 2H), 6. 5-6. 75 (m, 2H), 6. 88 (d, 1H, J=8. 1Hz), 7. 3-7. 55 (m, 2H), 7. 55-7. 85 (m, 4H)

【0057】(実施例9) 6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR: (CDC1₃) : 1. 30 (d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 3-3. 3 (m, 4H), 3. 72 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 6. 1-6. 4 (m, 2H), 7. 3-8. 0 (m, 6H)

【0058】(実施例10) 6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 1. 26 (d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 2-3. 3 (m, 4H), 3. 73 (s, 3H), 3. 76 (s, 3H), 3. 78 (s, 3H), 4. 75 (s, 2H), 6. 47 (s, 1H), 7. 25-7. 95 (m, 6H)

【0059】(実施例11) 6-[(1-エチル-1,

12

2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 0. 96 (t, 3H, J=7. 6Hz), 1. 5-2. 0 (m, 2H), 2. 3-3. 35 (m, 4H), 3. 47 (bt, 1H), 3. 82 (s, 3H), 3. 85 (s, 3H), 4. 82 (s, 2H), 6. 52 (s, 1H), 6. 59 (s, 1H), 7. 3-7. 9 (m, 6H)

【0060】(実施例12) 6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 2. 2-3. 4 (m, 4H), 3. 80 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 3. 93 (s, 2H), 4. 79 (s, 2H), 6. 50 (s, 1H), 6. 62 (s, 1H), 7. 3-7. 9 (m, 6H)

【0061】(実施例13) 6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 0. 88 (d, 3H, J=6. 6Hz), 1. 07 (d, 3H, J=6. 6Hz), 1. 65-2. 15 (m, 1H), 2. 3-3. 4 (m, 4H), 3. 83 (s, 3H), 3. 87 (s, 3H), 4. 83 (s, 2H), 6. 50 (s, 1H), 6. 62 (s, 1H), 7. 35-7. 9 (m, 6H)

【0062】(実施例14) 実施例1で得られた6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン4. 50gをクロロホルム300mlに溶解し、活性二酸化マンガン14. 0gを加え、2時間加熱還流した。次いでセライトにて不溶物をろ過除去し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン2. 37gを得た(収率52. 9%)。

H-NMR (CDC1₃) : 1. 41 (d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 4-3. 3 (m, 4H), 3. 82 (s, 3H), 3. 85 (s, 3H), 6. 54 (s, 1H), 6. 60 (s, 1H), 7. 55-8. 05 (m, 5H), 8. 30 (s, 1H), 10. 13 (s, 1H)

【0063】(実施例15) 実施例2で得られた6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチ

ル] - 2-ヒドロキシメチルナフタレン 730 mg をクロロホルム 80 ml に溶解し、活性二酸化マンガン 1.0 g を加えた後 3 時間加熱還流した。次いでセライトを用いて不溶物をろ過にて除去した。ろ液を減圧下濃縮し、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル) メチル] ナフタレン 550 mg を得た（收率 75.7%）。

H-NMR (CDC1₃) : 3. 83 (s, 3H), 3. 90 (s, 3H), 6. 61 (s, 1H), 6. 73 (s, 1H), 7. 5-8. 1 (m, 5H), 8. 31 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0064】（実施例 16～24）実施例 14 と同様にして、実施例 3～13 で得られた化合物を用いて以下の化合物を得た。

【0065】（実施例 16）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 2. 65-3. 0 (m, 4H), 3. 63 (s, 2H), 3. 77 (s, 3H), 3. 86 (s, 2H), 6. 55-7. 0 (m, 3H), 7. 55-8. 05 (m, 5H), 8. 32 (s, 1H), 10. 13 (s, 1H)

【0066】（実施例 17）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 2. 82 (bs, 4H), 3. 60 (bs, 2H), 3. 78 (s, 3H), 3. 84 (s, 3H), 6. 47 (s, 1H), 6. 61 (s, 1H), 7. 5-8. 1 (m, 5H), 8. 31 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0067】（実施例 18）2-ホルミル-6-[(6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 2. 6-3. 0 (m, 4H), 3. 60 (bs, 2H), 3. 86 (bs, 2H), 7. 06 (s, 1H), 7. 20 (s, 1H), 7. 5-8. 1 (m, 5H), 8. 33 (s, 1H), 10. 15 (s, 1H)

【0068】（実施例 19）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 1. 22 (d, 3H, J=6. 4Hz), 2. 45-3. 3 (m, 3H), 3. 63 (bs, 2H), 3. 83 (s, 6H), 6. 62 (d, 1H, J=8. 3Hz), 6. 74 (d, 1H, J=8. 3Hz), 7. 55-8. 05 (m, 5H), 8. 31 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0069】（実施例 20）2-ホルミル-6-

50

- [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン
H-NMR (CDC1₃) : 1. 39 (d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 45-3. 35 (m, 4H), 3. 77 (s, 3H), 6. 5-6. 8 (m, 2H), 6. 97 (d, 1H, J=8. 3Hz), 7. 5-8. 05 (m, 5H), 8. 28 (s, 1H), 10. 11 (s, 1H)

【0070】（実施例 21）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 1. 32 (d, 3H, J=6. 4Hz), 2. 3-3. 5 (m, 4H), 3. 75 (s, 3H), 3. 79 (s, 3H), 6. 1-6. 4 (m, 2H), 7. 5-8. 1 (m, 5H), 8. 31 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0071】（実施例 22）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 1. 35 (d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 3-3. 3 (m, 4H), 3. 86 (s, 9H), 6. 42 (s, 1H), 7. 6-8. 1 (m, 5H), 10. 13 (s, 1H)

【0072】（実施例 23）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 2. 2-3. 4 (m, 4H), 3. 84 (s, 3H), 3. 87 (s, 3H), 4. 00 (s, 2H), 6. 54 (s, 1H), 6. 64 (s, 1H), 7. 5-8. 1 (m, 5H), 8. 32 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0073】（実施例 24）2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

H-NMR (CDC1₃) : 0. 90 (d, 3H, J=6. 6Hz), 1. 09 (d, 3H, J=6. 6Hz), 1. 7-2. 2 (m, 1H), 2. 3-3. 4 (m, 4H), 3. 84 (s, 3H), 3. 88 (s, 3H), 6. 51 (s, 1H), 6. 64 (s, 1H), 7. 6-8. 1 (s, 5H), 8. 32 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0074】（実施例 25）1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンと 2, 6-ジホルミルナフタレンを実施例 1 と同様に反応させることにより 2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレンを得た。

15

H-NMR (CDCl₃) : 2. 65-3. 10 (m, 4H), 3. 68 (s, 2H), 3. 86 (s, 2H), 6. 8-7. 25 (m, 4H), 7. 55-8. 05 (m, 5H), 8. 31 (s, 1H), 10. 14 (s, 1H)

【0075】(実施例26) 2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン2. 32gをTHF 40mlに溶解し、この溶液に濃アンモニア水48ml及びシアン化カリウム2. 90gと塩化アンモニア2. 32gを水25mlに溶解して加えた。この反応液を密封下50℃で40時間加温した。次いでこの反応液にベンゼン100mlを加えて抽出した。有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）し、そのろ液を減圧下濃縮することにより、2-アミノ（シアノ）メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレンを得た。

H-NMR (CDCl₃) : 1. 40 (d, 3H, J = 6. 6 Hz), 2. 4-3. 25 (m, 4H), 3. 82 (s, 3H), 3. 85 (s, 3H), 5. 05 (bs, 1H), 6. 53 (s, 1H), 6. 59 (s, 1H), 7. 45-8. 05 (m, 6H)

【0076】(実施例27) 実施例15で得られた6-ホルミル-2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル) メチル] ナフタレン550mgをTHF 15mlに溶解し、この溶液に濃アンモニア水18ml及びシアン化カリウム0. 9gと塩化アンモニア0. 7gを水9mlに溶解して加えた。この反応液を密封攪拌下40℃で17時間加温した。次いでこの反応液にベンゼン100mlを加えて抽出した。有機層を水洗し、乾燥（無水硫酸ナトリウム）後、減圧下濃縮することにより2-アミノ（シアノ）メチル-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル) メチル] ナフタレン40mgを得た。

【0077】(実施例28) 2-アミノ（シアノ）メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン2. 0gを26%塩酸／エタノール溶液200mlに溶解し、室温で、17時間放置した後、この反応液を50℃で3時間加温した。減圧下反応液を濃縮し、残分にベンゼン100mlを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ（エトキシカルボニル）メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン

50

16

タレン2. 16gを得た。

H-NMR (CD₃OD) : 1. 15 (t, 3H, J = 7 Hz), 1. 37 (d, 3H, J = 6. 6 Hz), 2. 4-3. 3 (m, 4H), 3. 73 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 4. 13 (q, 2H, J = 7. 1 Hz), 4. 70 (s, 1H), 6. 59 (s, 1H), 6. 63 (s, 1H), 7. 35-8. 0 (m, 6H)

【0078】(実施例29) 2-アミノ（シアノ）メチル-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル) メチル] ナフタレン400mgを26%塩酸／エタノール溶液50mlに溶解し、室温で17時間放置した。次いでこの反応液を減圧下濃縮し、残クロロホルム100mlを加えた。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、乾燥（無水硫酸ナトリウム）し、ろ過後ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ（エトキシカルボニル）メチル-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル) メチル] ナフタレン350mgを得た。

H-NMR (CDCl₃) : 1. 20 (t, 3H, J = 7. 1 Hz), 1. 56 (d, 3H, J = 7. 3 Hz), 3. 82 (s, 3H), 3. 90 (s, 3H), 4. 75 (s, 1H), 6. 59 (s, 1H), 6. 71 (s, 1H), 7. 3-7. 9 (m, 6H)

【0079】(実施例30) 実施例14で得られた2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン2. 32gをTHF 40mlに溶解し、この溶液に濃アンモニア水48ml及びシアン化カリウム2. 90gと塩化アンモニア2. 32gを水25mlに溶解して加えた。この反応液を密封下50℃で40時間加温した。次いでこの反応液にベンゼン100mlを加えて抽出した。有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）し、そのろ液を減圧下濃縮することにより得た残分を26%塩酸／エタノール溶液200mlに溶解し、室温で、17時間放置した後、この反応液を50℃で3時間加温した。減圧下反応液を濃縮し、残分にベンゼン100mlを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより2-アミノ（エトキシカルボニル）メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル) メチル] ナフタレン2. 16gを得た（収率77. 8%）。得られた化合物の機器分析値は実施例28で得られたものと一致した。

【0080】(実施例31~42) 実施例16~25で

17

得られる一般式(I I)で表される化合物を用い、一般式(I a)で表される化合物を単離することなく一般式(I b)で表される化合物を合成した。

【0081】(実施例31) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1. 20(t, 3H, J=7Hz), 2. 7-3. 1(m, 4H), 3. 73(s, 2H), 3. 89(s, 2H), 4. 16(q, 1H, J=7Hz), 4. 18(q, 1H, J=7Hz), 4. 76(s, 1H), 6. 8-7. 2(m, 4H), 7. 4-8. 0(m, 6H)

【0082】(実施例32) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1. 20(t, 3H, J=7Hz), 2. 6-3. 0(m, 4H), 3. 60(s, 2H), 3. 75(s, 3H), 3. 81(s, 2H), 4. 15(q, 1H, J=7Hz), 4. 17(q, 1H, J=7Hz), 4. 74(s, 1H), 6. 5-7. 0(m, 3H), 7. 35-7. 9(m, 6H)

【0083】(実施例33) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CD₃OD) : 1. 19(t, 3H, J=7. 3Hz), 2. 82(bs, 4H), 3. 59(bs, 2H), 3. 75(s, 3H), 3. 80(s, 3H), 3. 84(s, 2H), 4. 16(bq, 2H), 6. 52((s, 1H), 6. 65(s, 1H), 7. 4-8. 0(m, 6H)

【0084】(実施例34) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃-CD₃OD=1:4) : 1. 18(t, 3H, J=7. 1Hz), 2. 76(bs, 4H), 3. 56(s, 2H), 3. 74(s, 3H), 3. 79(s, 3H), 3. 82(s, 3H), 4. 73(s, 1H), 6. 39(s, 1H), 7. 4-8. 0(m, 6H)

【0085】(実施例35) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 3-ジオキソロ[4, 5-g]イソキノリン-6-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃-CD₃OD=2:3) : 1. 20(t, 3H, J=7. 1Hz), 2. 78(bs, 4H), 3. 56(s, 2H), 3. 81(s, 2H),

18

4. 16(q, 1H, J=7. 1Hz), 4. 18(q, 1H, J=7. 1Hz), 5. 84(s, 2H), 6. 43(s, 1H), 6. 55(s, 1H), 7. 4-8. 0(m, 6H)

【0086】(実施例36) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃-CD₃OD=1:1) : 1. 18(t, 3H, J=7. 1Hz), 2. 78(bs, 4H), 3. 57(bs, 2H), 3. 81(bs, 2H), 4. 15(q, 1H, J=7. 1Hz), 4. 16(q, 1H, J=7. 1Hz), 4. 80(s, 1H)

【0087】(実施例37) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1. 05-1. 4(m, 6H), 2. 4-3. 2(m, 3H), 3. 76(s, 3H), 3. 80(s, 3H), 4. 70(bs, 1H), 6. 5-6. 75(m, 2H)

【0088】(実施例38) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1. 21(t, 3H, J=7. 1Hz), 1. 39(d, 3H, J=6. 6Hz), 2. 4-3. 3(m, 4H), 3. 78(s, 3H), 4. 16(q, 1H, J=7. 1Hz), 4. 19(q, 1H, J=7. 1Hz), 4. 75(s, 1H), 6. 55-6. 8(m, 2H), 6. 96(d, 1H), 7. 3-7. 9(m, 6H)

【0089】(実施例39) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CD₃OD) : 1. 18(t, 3H, J=7. 1Hz), 1. 27(d, 3H, J=6. 4Hz), 2. 3-3. 3(m, 4H), 3. 72(s, 3H), 3. 76(s, 3H), 4. 15(bq, 2H), 4. 72(s, 1H), 6. 2-6. 4(m, 2H), 7. 3-8. 0(m, 6H)

【0090】(実施例40) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1. 20(t, 3H, J=7. 1Hz), 1. 29(d, 3H, J=6. 8Hz), 2. 3-3. 2(m, 4H), 3. 84(s, 9

19

H), 4.75 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.3-7.9 (m, 6H)

【0091】(実施例41) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6,7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1.21 (t, 3H, J=7.1Hz), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.16 (q, 1H, J=7.1Hz), 4.18 (q, 1H, J=7.1Hz)

【0092】(実施例42) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-7,8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃) : 1.20 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.56 (d, 1H, J=7.3Hz), 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.3-7.9 (m, 6H)

【0093】(実施例43) 2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン2.11gをTHF50mLに溶解し、氷冷下攪拌しながら水素化リチウムアルミニウム770mgを加えた。1時間後この反応液に水0.77mLをTHFに溶解して加えた。次いで20%水酸化ナトリウム水溶液を2.3mL加えた。析出物をセライトを用いて除去し、そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマグラフィーで分離精製し、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン1.17gを得た(収率61.2%)。

H-NMR(CD₃OD) : 1.40 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.45-3.3 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (dd, 1H, J=7.8Hz, 4.7Hz), 6.61 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.25-7.65 (m, 2H), 7.3-7.95 (m, 6H)

【0094】(実施例44) 実施例43で得られた、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン1.0gを2.5%塩酸-エタノール溶液に溶解し、減圧下濃縮した。残分にエタノールを加えた後、再度減圧下濃縮し、この操作を繰り返して無色の塩酸塩1.1gを得た。

【0095】(実施例45~59) 実施例43と同様にして実施例29及び31~42で得られた化合物を用い

20

て以下の一般式(1c)で表される化合物を合成した。

【0096】(実施例45) 2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-7,8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃:CD₃OD=1:1) : 1.55 (d, 3H, J=7.1Hz), 2.4-2.9 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.3-7.9 (m, 6H)

【0097】(実施例46) 2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-7,8-ジメトキシ-1-メチル-2-ベンズアゼビン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CD₃OD) : 2.55-3.0 (m, 4H), 3.59 (2H), 3.77 (s, 2H), 4.0-4.25 (m, 1H), 6.75-7.2 (m, 4H), 7.35-7.6 (m, 2H), 7.7-7.95 (m, 4H)

【0098】(実施例47) 2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CD₃OD) : 2.6-3.0 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.16 (dd, 1H, J=7.8, 4.6Hz), 6.5-6.95 (m, 3H), 7.35-7.65 (m, 2H), 7.7-8.0 (m, 4H)

【0099】(実施例48) 2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CDC1₃:CD₃OD=1:6) : 2.78 (bs, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.0-4.25 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.65 (s, 3H), 7.35-7.65 (m, 2H), 7.35-8.0 (m, 6H)

【0100】(実施例49) 2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-5,6,7-トリメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR(CD₃OD) : 2.70 (bs, 4H), 3.51 (bs, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.0-4.25 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 2H), 7.65-8.0 (m, 4H)

【0101】(実施例50) 2-(1-アミノ-2ヒドロキシエチル)-6-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジオキソロ[4,5-g]イソキノリン-6-イル)メチル]ナフタレン

21

H-NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 1 : 3) : 2. 8
0 (bs, 4H), 3. 57 (s, 2H), 3. 83
(s, 2H), 4. 05-4. 3 (m, 1H), 5. 8
6 (s, 2H), 6. 44 (s, 1H), 6. 56
(s, 1H), 7. 4-7. 6 (m, 2H), 7. 7-
7. 95 (m, 4H)

【0102】(実施例51) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 1 : 2) : 2. 7
8 (bs, 4H), 3. 56 (bs, 2H), 3. 80
(bs, 2H), 4. 0-4. 25 (m, 1H), 7.
04 (s, 1H), 7. 18 (s, 1H), 7. 3-
7. 6 (m, 2H), 7. 65-7. 95 (m, 4H)

【0103】(実施例52) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 1. 20 (d, 3H, J =
6. 4Hz), 2. 4-3. 25 (m, 3H), 3. 7
6 (s, 3H), 3. 78 (s, 3H), 6. 60
(d, 1H, J = 8. 6Hz), 6. 77 (d, 1H,
J = 8. 6Hz), 7. 35-8. 1 (m, 6H)

【0104】(実施例53) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 1. 37 (d, 3H, J =
6. 6Hz), 2. 4-3. 3 (m, 4H), 3. 74
(s, 3H), 4. 0-4. 25 (m, 1H), 6. 5
-7. 1 (m, 3H), 7. 3-7. 95 (m, 6H)

【0105】(実施例54) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 8-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 1 : 3) : 1. 2
6 (d, 3H, J = 6. 4Hz), 2. 35-3. 3
(m, 4H), 3. 68 (s, 3H), 3. 74 (s,
3H), 6. 25 (d, 1H, J = 2. 3Hz), 6.
30 (d, 1H, J = 2. 3Hz), 7. 3-7. 95
(m, 6H)

【0106】(実施例55) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 1. 27 (d, 3H, J =
6. 6Hz), 2. 35-3. 25 (m, 4H), 3.
74 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 3. 80
(s, 3H), 6. 52 (s, 1H), 7. 35-7.

(12)
22

9 (m, 6H)

【0107】(実施例56) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 0. 90 (t, 3H, J =
7. 6Hz), 1. 5-2. 0 (m, 2H), 3. 74
(s, 3H), 3. 78 (s, 3H), 4. 0-4. 2
(m, 1H), 6. 56 (s, 1H), 6. 65 (s,
1H), 7. 3-7. 9 (m, 6H)

【0108】(実施例57) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 2. 2-3. 3 (m, 4H), 3. 75 (s, 3H), 3. 79 (s, 3H), 4. 0-4. 25 (m, 1H), 6. 69 (s, 2H), 7. 3-8. 0 (m, 6H)

【0109】(実施例58) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン 1. 00gを25%塩酸-エタノール溶液に溶解し、以下実施例42と同様に処理し、無色の塩酸塩1. 05gを得た。

【0110】(実施例59) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン

H-NMR (CD₃OD) : 0. 85 (d, 3H, J =
6. 6Hz), 1. 03 (d, 3H, J = 6. 8Hz),
1. 9 (m, 1H), 2. 3-3. 3 (m, 4H),
3. 76 (s, 3H), 3. 81 (s, 3H),
4. 0-4. 25 (m, 1H), 6. 55 (s, 1H),
6. 70 (s, 1H), 7. 3-7. 9 (m, 6H)

【0111】(実施例60) 2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン550mgを47%臭化水素水に溶解、100℃で2時間加温した。次いで炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性にし、クロロホルムとメタノール混合液で抽出した。有機層を乾燥(無水硫酸ナトリウム)後、ろ過し、そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残分を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製し、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジヒドロキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレンを52mg得た(収率1. 2%)。

H-NMR (CD₃OD) : 1. 35 (d, 3H, J =

6. 6 Hz), 2. 3 - 3. 2 (m, 4 H), 3. 4 - 4. 25 (m, 6 H), 6. 46 (s, 1 H), 6. 50 (s, 1 H), 7. 3 - 7. 75 (m, 2 H), 7. 75 - 7. 95 (m, 4 H)

【0112】以下に本発明の化合物の抗腫瘍活性および抗腫瘍効果の試験方法及びその結果を述べる。

1. 抗腫瘍活性

被験化合物の各種腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性は、A法またはB法により被験化合物の培養液中の各種濃度における培養後の細胞数から IC_{50} (被験化合物の非共存下での細胞増殖を 50 % 阻害する被験化合物の濃度) を算出し、表に示した。

【0113】(A法) マウス白血病細胞L1210を10%牛胎児血清を含む RPMI 1640 培養液で10⁴細胞数/m1とし、その2m1を培養試験管(Fal con No. 2054)に分注し、5%炭酸ガス存在下、炭酸ガスインキュベータ中、37℃で5時間培養した。次いで被験化合物を少量の水またはジメチルスルホキシドに溶解して加え、先と同一の条件下で72時間培養した。培養後、トリプシンで細胞を培養皿より遊離させ、細胞数をコールターカウンターで計測した。

*キシドに溶解して加え、先と同一の条件下で72時間培養した後、培養液中の細胞数をコールターカウンターで計測した。

(B法) マウス結腸癌細胞Colon26、ヒト結腸癌細胞DLD-1 またはヒト非小細胞肺癌細胞A549を10%牛胎児血清を含む RPMI 1640 又はMEM 培養液で5 × 10³ 細胞数/m1 又は10⁴ 細胞数/m1 とし、その2m1を培養皿(Coster No. 3512)に分注し、5%炭酸ガス存在下、炭酸ガスインキュベータ中、37℃で24時間培養した。次いで被験化合物を少量の水またはジメチルスルホキシドに溶解して加え、先と同一の条件下で72時間培養した。培養後、トリプシンで細胞を培養皿より遊離させ、細胞数をコールターカウンターで計測した。

上記の結果は表1に示す通りであった。

【0114】

【表1】

化合物番号 (実施例)	抗腫瘍活性 IC_{50} (μM)			
	Colon26	L1210	DLD-1	A549
4 4	0.032	0.032	0.031	0.065
4 5	0.38	0.36	0.41	0.81
4 6	6.06	9.77	6.06	8.09
4 7	0.55	0.79	0.68	1.22
4 8	0.20	0.14	0.20	0.42
4 9	1.00	1.15	0.82	1.78
5 0	0.30	0.48	0.21	0.59
5 1	1.39	3.78	1.66	3.69
5 2	0.38	0.52	0.41	0.84
5 3	0.063	0.147	0.073	0.158
5 4	0.057	0.111	0.132	0.072
5 5	0.054	0.047	0.064	0.110
5 6	0.44	0.62	0.50	0.88
5 7	0.14	0.16	0.18	0.31
5 9	3.17	10.6	5.7	11.1
6 0	0.112	0.0946	0.21	0.21

【0115】同様に、実施例番号1、14、26及び3の化合物のマウス結腸癌に対する抗腫瘍活性(IC_{50})は、各々16.2、22.0、18.1及び7.68であった。

【0116】2. 抗腫瘍効果 CDF1マウス(8週令、雄性、体重25~28g)にマウス白血病細胞L1210を10⁵個腹腔内に移植し50 (day 0)、被験化合物を生理食塩水または少量のT

25

w een 80 に可溶化させた後、生理食塩水に懸濁または溶解して、day 1 から 1 日 1 回、5 日間又は 9 日間腹腔内に投与した。一群 6 匹のマウスを用い、被験化合物投与群 (T) および非投与群 (C) のマウスの平均生存日数から、下記の式により生命延長率 (ILS) を算*

26

*出した。

$$ILS (\%) = (T/C - 1) \times 100$$

その結果は表 2 に示す通りであった。

【0117】

【表2】

化合物番号	構造式	用量 (mg/kg)	投与方法 day	延命率 ILS (%)
実施例 4 3		25	1-9	90
実施例 4 4		25	1-5	83
実施例 4 8		60	1-9	104
実施例 5 8		50	1-9	65

【0118】上記に試験結果から本発明で得られた化合物が優れた抗腫瘍効果を示すことがわかる。

【0119】

【発明の効果】本発明により優れた抗腫瘍活性を有する新規なナフタレン誘導体及びその製造に用いられる重要な中間体を提供することができた。

フロントページの続き

(51) Int.CI.

C 07 D 491/056

識別記号

府内整理番号

7019-4C

F I

技術表示箇所